

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

Année 1961

THÈSE

N°

432

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Claude AVRAM

né le 26 Juin 1934 à NEUILLY s/Seine

---

Présentée et soutenue publiquement le :

---

CONTRIBUTION A L'ETUDE  
DE LA COEXISTENCE D'UN DIABETE SUCRE  
ET D'UN PHEOCHROMOCYTOME SURRENALIEN.

---

Président : Mr. DE GENNES, Professeur

---

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V<sup>e</sup>

---



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

Année 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Claude AVRAM

né le 26 Juin 1934 à NEUILLY s/Seine

---

Présentée et soutenue publiquement le :

---

CONTRIBUTION A L'ETUDE  
DE LA COEXISTENCE D'UN DIABETE SUCRE  
ET D'UN PHEOCHROMOCYTOME SURRENALIEN.

---

Président : Mr. DE GENNES, Professeur

---

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS.V<sup>e</sup>

---



# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

## PROFESSEURS

---

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.

*Membre de l'Institut*

ASSESEUR. . . . . Jean VERNE.

## I. — PROFESSEURS

|                                                                                                 | MM.                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Anatomie . . . . .                                                                              | DELMAS (A.)                |
| Anatomie pathologique . . . . .                                                                 | DELARUE (J.)               |
| Anesthésiologie . . . . .                                                                       | BAUMANN (J.)               |
| Bi chimie médicale . . . . .                                                                    | JAYLE (M. F.)              |
| » (Prof: à titre personnel) . . . . .                                                           | ETTORI (J.)                |
| » (Prof: à titre personnel) . . . . .                                                           | SCHAPIRA (G.)              |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports . . . . .                               | CHAILEY-BERT (P.)          |
| Biologie médicale . . . . .                                                                     | FAUVERT (R.)               |
| » (Prof: à titre personnel) . . . . .                                                           | BOURLIERE (F.)             |
| Cancérologie médicale et sociale . . . . .                                                      | BERNARD (J.)               |
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) . . . . .                                         | REDON (H.)                 |
| Clinique cardiologique (Broussais) . . . . .                                                    | MOUQUIN (M.)               |
|                                                                                                 | SIGARD (A.)                |
|                                                                                                 | N.                         |
| Cliniques chirurgicales . . . . .                                                               | PATEL (J.)                 |
|                                                                                                 | CORDIER (G.)               |
|                                                                                                 | GOSSET (J.)                |
|                                                                                                 | MOULONGUET (P.)            |
|                                                                                                 | LORTAT-JACOB (J.-L.)       |
|                                                                                                 | FÈVRE (M.)                 |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) . . . . .                     | MERLE D'AUBIGNÉ (R.)       |
| Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin) . . . . .                            | GAUDART-D'ALLAINES (F. de) |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) . . . . .                                   | MATHEY (J.)                |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) . . . . .                                     | DECOURT (J.)               |
| Clinique endocrinologique (Pitié) . . . . .                                                     | LAMY (M.)                  |
| Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades) . . . . .                                      | FUNCK-BRENTANO (P.)        |
| Clinique gynécologique (Broca) . . . . .                                                        | DEGOS (R.)                 |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis) . . . . .                            | CATHALA (J.)               |
| Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) . . . . .                                   | MOLLARET (P.)              |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) . . . . .                                   | DELAY (J.)                 |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne) . . . . .                           | HAMBURGER (J.)             |
| Clinique des maladies métaboliques (Necker) . . . . .                                           | MARCHAL (G.)               |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) . . . . .                                             | N.                         |
| Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) . . . . .                                | LENÈGRE (J.)               |
|                                                                                                 | SOULIÉ (P.)                |
|                                                                                                 | JUSTIN-BESANÇON (L.)       |
| Cliniques médicales . . . . .                                                                   | BROUET (G.)                |
|                                                                                                 | BARIÉTY (M.)               |
|                                                                                                 | DREYFUS (G.)               |
|                                                                                                 | KOURILSKY (R.)             |
| Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat) . . . . .                 | DEBRAY (C.)                |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais) . . . . .                                           | GENNES (L. de)             |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) . . . . . | DEROT (M.)                 |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) . . . . .                                                   | DAVID (M.)                 |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) . . . . .                                                   | GARCIN (R.)                |
| Cliniques obstétricales . . . . .                                                               | LACOMME (M.)               |
|                                                                                                 | MERGER (R.)                |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) . . . . .                                   | VARANGOT (J.)              |
| Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) . . . . .                                                 | RENARD (G.)                |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . . . . .                                      | AUBRY (M.)                 |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul) . . . . .                         | LELONG (M.)                |
| Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades) . . . . .                                       | MARIE (J.)                 |
| Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec) . . . . .                                            | BERNARD (E.)               |
| Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière) . . . . .                                        | MICHAUX (L.)               |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . . . . .                                 | GOSTE (F.)                 |
| Clinique stomatologique (Pitié) . . . . .                                                       | DECHAUME (M.)              |
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . . . . .                                       | N.                         |
| Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine) . . . . .                                          | LEMAIRE (A.)               |
| Clinique urologique (Cochin) . . . . .                                                          | N.                         |
| Embryologie . . . . .                                                                           | GIROUD (A.)                |
| » (Prof: à titre personnel) . . . . .                                                           | TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)    |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) . . . . .                             | SÈZE (S. de)               |
| Histologie . . . . .                                                                            | VERNE (J.)                 |

|                                                                  |                 |                  |
|------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) . . . . . | MM.             | TURPIN (R.)      |
| Hygiène et médecine préventive . . . . .                         | JOANNON (P.)    | DEPARIS (M.)     |
| » » (Prof <sup>r</sup> à titre personnel) . . . . .              | DESOILLE (H.)   | PIÉDELIEVRE (R.) |
| Médecine du Travail . . . . .                                    | FASQUELLE (R.)  | GALLIARD (H.)    |
| Médecine légale . . . . .                                        | BRUMPT (L. G.)  | COUVELAIRE (R.)  |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) . . . . .             | LAURENCE (G.)   | LAVIER (G.)      |
| Parasitologie . . . . .                                          | MERKLEN (F.-P.) | MILLIEZ (P.)     |
| » (Prof <sup>r</sup> à titre personnel) . . . . .                | TURIAF (F.)     | BOUDIN (G.)      |
| Pathologie chirurgicale . . . . .                                | CHEYMOL (J.)    | LÉVY (Mlle J.)   |
| » » (Prof <sup>r</sup> à titre personnel) . . . . .              | BINET (L.)      | BARGETON (D.)    |
| Pathologie exotique . . . . .                                    | PARROT (J.)     | LEPAGE (F.)      |
| Pathologie expérimentale et comparée . . . . .                   | DOGNON (A.)     | DJOURNO (A.)     |
| Pathologie médicale . . . . .                                    | DESGREZ (H.)    | LÉGER (L.)       |
| Pathologie respiratoire . . . . .                                | CONTE (M.)      |                  |
| Pathologie et thérapeutique générales . . . . .                  |                 |                  |
| Pharmacologie . . . . .                                          |                 |                  |
| » (Prof <sup>r</sup> à titre personnel) . . . . .                |                 |                  |
| Physiologie . . . . .                                            |                 |                  |
| » (Prof <sup>r</sup> à titre personnel) . . . . .                |                 |                  |
| » » » . . . . .                                                  |                 |                  |
| Physiologie et pathologie obstétricale . . . . .                 |                 |                  |
| Physique médicale . . . . .                                      |                 |                  |
| » » (Prof <sup>r</sup> à titre personnel) . . . . .              |                 |                  |
| Radiologie médicale . . . . .                                    |                 |                  |
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale . . . . .      |                 |                  |
| Thérapeutique . . . . .                                          |                 |                  |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

| MM.                                                                  |                                                                                                                      | MM.                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anatomie. . . . .                                                    | { CABROL (C.)<br>COUINAUD (C.)<br>OLIVIER (G.)                                                                       | Ophthalmologie. . . . .            | { BRÉGEAT (P.)<br>SARAUX (H.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Anatomie pathologique . . . . .                                      | { GAUTHIER-VILLARS (M <sup>lle</sup> P.)<br>pr. s. ch.<br>BUSSER (F.)<br>GOUYGOU (Ch.)<br>ORCEL (L.)<br>PAILLAS (J.) | Orthopédie. . . . .                | { JUDET (R.)<br>RAMADIER (J.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Anesthésiologie. . . . .                                             | VOURC'H (G.)                                                                                                         | Oto-rhino-Laryngologie . . . . .   | DEBAIN (J.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Bactériologie. . . . .                                               | { BARBIER (P.)<br>CHRISTOL (D.)<br>TOURNIER (P.)                                                                     | Parasitologie. . . . .             | CHABAUD (A.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Biochimie médicale. . . . .                                          | { DESGREZ (P.), pr. s. ch.<br>POLJANSKI (J.), m. conf.                                                               |                                    | { BARCAT (J.)<br>BINET (J.-P.)<br>CAUCHOIX (J.)<br>CHATELIN (G.-L.)<br>DUBOST (Ch.)<br>DUBOST (Cl.)<br>FAUREL (J.)<br>FLABEAU (F.)<br>GERMAIN (A.)<br>LOYGUE (J.)<br>MERCADIER<br>PERROTIN (J.)<br>ROBERT (H.)<br>THOMERET (G.)                                                                                                                                                                                                                   |
| Biologie appliquée à l'Éducation<br>Physique et aux Sports . . . . . | PLAS (F.)                                                                                                            | Pathologie chirurgicale . . . . .  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Carcinologie. . . . .                                                | { DENOIX (P.)<br>MATHE (G.)                                                                                          | Pathologie exotique . . . . .      | SCHNEIDER (J.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Dermato-Syphiligraphie. . . . .                                      | DUPERRAT (B.)                                                                                                        | Pathologie expérimentale . . . . . | { GROSNIER (J.)<br>HARTMANN (L.)<br>LÉPER (J.)<br>MAURICE (J.)<br>RICHEL (G.)<br>AUSSANNAIRE (M.)<br>BOUR (H.)<br>BOUVIER (J.)<br>BOUVRAIN (Y.)<br>BRICAIRE (H.)<br>BRISAUD (H.)<br>BROCARD (H.)<br>BUGE (A.)<br>CASTAIGNE (P.), m. conf.<br>CATINAT (J.)<br>CONTAMIN (F.)<br>COURY (G.)<br>FREZAL (J.)<br>HOUSSET (E.)<br>LAROCHÉ (Cl.)<br>LESOBRE (R.)<br>MAGREZ (G.)<br>NICK (J.)<br>PEQUIGNOT (H.), pr. s. ch.<br>ROYER (P.)<br>WOLFROMM (R.) |
| Electro-Radiologie . . . . .                                         | LEDOUX-LEBARD (G.)                                                                                                   |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Hématologie . . . . .                                                | { BILSKI-PASQUIER (G.)<br>DAUSSET (J.)                                                                               |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Histologie. . . . .                                                  | { COUJARD (R.) pr. s. ch.<br>MAROIS (M.)<br>RACADOT (J.)                                                             |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Hydrologie . . . . .                                                 | CORNET (A.)                                                                                                          |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Hygiène. . . . .                                                     | { BOYER (J.), pr. s. ch.<br>CORRE-HURST (M <sup>me</sup> L.)                                                         |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Maladies infectieuses . . . . .                                      | { BASTIN (R.)<br>DUPONT (V.)                                                                                         |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Médecine légale. . . . .                                             | { DEROBERT (L.), pr. s. ch.<br>HADENGUE (A.)<br>FOURNIER (E.)<br>GUENIOT (M.)                                        |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Médecine du travail. . . . .                                         | ALBAHARY (C.)                                                                                                        |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Neurologie. . . . .                                                  | LHERMITTE (F.)                                                                                                       |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Obstétrique . . . . .                                                | { GRANJON (A.)<br>HERVET (E.)<br>LE LORIER (G.)<br>MORIN (P.)<br>MUSSET (R.)<br>ROBEY (M.)<br>THOYER-ROZAT (J.)      |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                              | MM.                     |                               | MM.                                    |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------------|----------------------------------------|
| Pédiatrie-Puériculture . . . | JOSEPH (R.)             | Pneumo phtisiologie . . .     | KREIS (B.)                             |
|                              | MANDE (R.)              | Psychiatrie . . . . .         | PICHOT (P.)                            |
|                              | MOZZICONACCI (P.)       | Psychiatrie infantile . . . . | DUCHÉ (D.)                             |
|                              | POLONOVSKI (G.)         | Rhumatologie . . . . .        | DELBARRE (F.)                          |
|                              | ROSSIER (A.)            |                               |                                        |
| Pharmacologie . . . . .      | BOISSIER (J.)           | Stomatologie . . . . .        | GERNÉA (P.)                            |
|                              | LECHAT (P.)             |                               | CHAPUT (M <sup>me</sup> A.), m.c. agr. |
| Physiologie . . . . .        | DEJOURS (P.)            |                               | GRELLET (M.)                           |
| Physique médicale . . . .    | GOUCEROT (L.), m. conf. | Thérapeutique . . . . .       | CHASSAGNE (P.)                         |
|                              | pr. s. ch.              |                               | LAMOTTE (M.)                           |
|                              | KELLERSHOHN             | Urologie . . . . .            | QUENU (L.)                             |

### III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

|                             | MM.                      |                                                     | MM.                                       |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Anatomie . . . . .          | DEBEYRE                  | Clinique obstétricale . . .                         | GRASSET (J.)<br>MAYER (M.)<br>RAVINA (J.) |
| Clinique chirurgicale . . . | ABOULKER (P.)            | Clinique ophtalmologique .                          | DESIGNES (P.)<br>OFFRET (G.)              |
|                             | ANELINE (A.), pr. s. ch. | Clinique oto-rhino-laryngo-<br>logique . . . . .    | MADURO (R.)                               |
|                             | HUGUIER (J.)             | Clinique pédiatrique et pué-<br>riculture . . . . . | LAPLANE (R.)                              |
|                             | OLIVIER (C.)             | Clinique psychiatrique . .                          | BARUK (H.)                                |
|                             | PADOVANI (P.)            | Clinique urologique . . .                           | KUSS (R.)                                 |
|                             | POILLEUX (F.)            | Médecine légale . . . . .                           | GAULTIER                                  |
| Clinique médicale . . . .   | ROUX (M.)                |                                                     |                                           |
|                             | VERNE (J.-M.)            |                                                     |                                           |
|                             | DOMART (A.)              |                                                     |                                           |
|                             | PERRAULT (M.)            |                                                     |                                           |
|                             | RAMBERT (P.)             |                                                     |                                           |
|                             | THIEFFRY (S.)            |                                                     |                                           |

### IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

|                                   |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Bactériologie . . . . .           | HAUDUROY (P.) Pr. s. ch. |
| Pathologie chirurgicale . . . . . | RUDLER (J.) Pr. s. ch.   |

#### V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

|  |                               |
|--|-------------------------------|
|  | BOLTANSKI (E.)<br>LAUNAY (C.) |
|--|-------------------------------|

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)  
Secrétaires . . . . . M<sup>me</sup> BEURLAND (H.), M<sup>lle</sup> CHAINTREUIL (G.), M<sup>me</sup> ROCHE (L.)

Conservateur en Chef . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)  
Conservateur . . . . . M<sup>lle</sup> DUMAITRE (P.)  
Bibliothécaires . . . . . { Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),  
Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A mon Père,

A ma Mère,

A ma Femme,

A tous les Miens ,

A mes Amis.



A Monsieur le Professeur DE GENNES

Professeur de Clinique Propédeutique  
à la Faculté de Médecine de Paris,

Membre de l'Académie de Médecine,

Médecin à l'Hôpital Broussais

qui a accepté de présider cette  
thèse,

J'adresse tous mes remerciements.



## I N T R O D U C T I O N

La complexité des fonctions surrénaliennes explique qu'à une anomalie de la glande puisse s'ajouter des manifestations métaboliques fort diverses. En particulier, la surrénale n'est pas sans influencer, par l'action de ses sécrétions hormonales, le métabolisme glucidique. Mais si on étudie systématiquement le comportement de la glycémie dans les affections surrénaliennes, on constate que les faits observés apparaissent très disparates, et parfois assez paradoxaux. C'est ainsi que l'expression extrême des perturbations glucidiques, le diabète, a été signalée aussi bien dans quelques rares cas de maladie d'Addison, qui représente l'insuffisance surrénale maxima, qu'au cours de quelques phéochromocytomes de la glande, avec sa sécrétion hormonale accrue.

Cette dernière association, phéochromocytome surrénalien et diabète sucré, a particulièrement retenu notre attention, par sa rareté, par les difficultés diagnostiques qu'elle soulève, par les problèmes physiopathologiques qu'elle évoque.

Dans le tableau bioclinique du phéochromocytome surrénalien, il



n'est nullement exceptionnel de relever des perturbations discrètes et aussi transitoires, de la glycorégulation, alors que le diabète sucré franc, complet, demeure l'exception. Mais on peut admettre qu'il s'agit alors de faits fréquents, mais poussés à l'extrême, favorisés par des circonstances étiologiques qui restent d'ailleurs à préciser.

La rareté de cette association apparaît dans la littérature médicale mondiale ; en 1959, LAFITTE et ses collaborateurs apportaient un cas personnel qu'ils jugeait être le quatrième cas français et le trente troisième cas mondial. Ce cas s'est encore enrichi de notions particulières, surtout en ce qui a concerné son diagnostic, les crises paroxystiques de la tension artérielle n'étant pas attribuées à leur cause réelle, le phéochromocytome surrénalien, et le diabète étant considéré pendant des années comme banal. Ce ne fut finalement que grâce aux clichés obtenus par le rétropneumopéritoine (DE GENNES) et aux dosages des catécholamines urinaires, que le diagnostic exact fut porté. La responsabilité du phéochromocytome surrénalien et dans les paroxysmes hypertensifs, et dans le diabète sucré insulino-résistant, fut démontrée par les résultats de l'ablation chirurgicale de la tumeur (avec d'ailleurs insuffisance médullo-surrénale post-opératoire aiguë).

Cette observation s'explique d'ailleurs par le fait que les acquisitions radiologiques et surtout biologiques, diagnostics surrénaliens après rétropneumopéritoine, dosage des catécholamines urinaires, épreuve de la régistine, ont été obtenues postérieurement au début des manifestations chez ce malade. Une fois appliquées ces diverses méthodes, un diagnostic hésitant, pour ne pas dire erroné, pendant plusieurs années, s'est rapidement rectifié,



entraînant immédiatement la sanction thérapeutique. C'est dire que l'étude de l'association phéochromocytome surrénalien - diabète sucré comporte avant tout un aspect pratique.

Il existe également un côté dogmatique de la question. Car le mécanisme physiopathologique responsable du diabète sucré chez un malade porteur de phéochromocytome, à sécrétion élevée d'adrénaline et de nor-adrénaline, n'est pas d'explication facile.

Tels sont les points essentiels qui nous ont paru devoir être tout particulièrement considérés.

Tenant compte des observations antérieurement parues sur l'association anatomoclinique qui nous occupe, nous avons adopté le plan de travail suivant :

tout d'abord, par un HISTORIQUE nous verrons que depuis 1912 et l'observation de HERDE, des observations cliniques, mais surtout d'abord constatations nécropsiques, se sont accumulés pour donner à la question son aspect actuel ;

ensuite, une étude CLINIQUE réunira quelques exemples d'observation, et en fera ensuite la synthèse ;

pour terminer, enfin, une ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE cherchera à rendre compte des faits observés, et à les inclure dans les grandes théories métaboliques et hormonales qui rendent actuellement compte de la fonction surrénalienne et de ses multiples aspects.



Si du point de vue numérique, les observations françaises sont rares en regard des cas étrangers, en particulier anglo-saxons, il faut pourtant reconnaître que c'est grâce à l'école française d'ENDOCRINOLOGIE, dominée par le nom de Monsieur le Professeur DE GENNES, que nos connaissances sur les phéochromocytomes surrenaliens ont pu avancer aussi rapidement. Le métabolisme des catécholamines, adrénaline et nor-adrénaline, les déductions physiopathologiques que l'on peut tirer, les techniques de dosages qui objectivent les fluctuations de l'élimination urinaire des catéchols, autant de points acquis, sans lesquels aucune étude bioclinique et physiologique n'aurait pu être entreprise. Or ces acquisitions physiologiques et physiopathologiques, ces techniques de diagnostic radiologique et biochimiques, ont bénéficié des observations et des recherches de l'endocrinologie française. Que notre modeste travail y participe, quand ce ne serait qu'en les reflétant, et nous aurons atteint notre but.



- II -

HISTORIQUE

Depuis 1912 et l'observation de HERDE, jusque 1942 et celle de MAC CULLAGH et ENGEL, tous les cas publiés répondent à un même schéma :

Chez un hypertendu, le phéochromocytome est découvert à la vérification anatomique. On peut donc parler, pour désigner cette première période, d'étape purement anatomo-clinique.

Le cas de HERDE, publié en 1912, concernait une femme de 62 ans, atteinte d'hypertension artérielle. Quant à la maladie diabétique, elle s'était manifestée par une gangrène des extrémités inférieures, et motivant une intervention chirurgicale. La malade devait succomber aux suites opératoires. A l'autopsie, on découvrit une phéochromocytome de la surrénale droite.

La même année 1912, nous trouvons le cas de HELLY, concernant un malade hypertendu chez qui une glycosurie intermittente est constatée. L'évolution fut rapidement mortelle. Ici, encore, l'autopsie révèle un



phéochromocytome de la surrénale droite.

Puis il faut attendre 1925 et le cas de BIEBL et WICHSEL : un malade se présente comme atteint d'hypertension permanente ; mais on trouve chez lui en outre, de la soif, une polyurie importante , et surtout, une glycosurie variant de 4 à 55 grammes par 24 heures. La mort survient par hémorragie cérébrale. A la vérification, on trouve au niveau de chaque surrénale, un phéochromocytome.

1928 : c'est l'observation de SCHRODER, concernant un cas d'hypertension artérielle permanente, compliquée de polydipsie, polyurie, polyphagie, amaigrissement important, glycosurie intense, nécessitant la mise en oeuvre de l'insulinothérapie. La mort survient au cours d'un coma de cause non déterminée. Ici encore , on trouve à l'autopsie un phéochromocytome surrénalien bilatéral.

E. ROGER, en 1932, constate chez son malade une hypertension artérielle paroxystique, de la polydipsie, de la polyurie, de la polyphagie, un amaigrissement notable, enfin de la glycosurie et une hyperglycémie à 3,75 g/litre. L'insulinothérapie est nécessaire, 60 Unités par jour. La mort survient au cours d'un épisode d'hypertension paroxystique. L'autopsie montre l'existence d'un phéochromocytome.

Deux ans plus tard en 1934 par conséquent, DE WESSELOW publie l'observation d'un malade atteint d'hypertension paroxystique, avec polydipsie, polyurie, amaigrissement et glycosurie. L'évolution se termine par une mort subite ; l'autopsie révèle un phéochromocytome.



Puis c'est, en 1942, l'observation de MAC CULLAGH et ENGEL :

un homme de 28 ans est atteint d'hypertension artérielle permanente mais instable, associée à un état d'hyperthyroïdie. Quant au diabète, il s'est manifesté par de la polyurie, un amaigrissement de 14 kg, une glycosurie nécessitant un traitement de 50 à 150 unités d'insuline par jour. La mort a été consécutive à une complication infectieuse, staphylococcique au niveau des tissus sous-cutanés. La vérification nécropsique révéla l'existence de deux phéochromocytomes ; l'un occupant la surrénale droite, l'autre de siège juxta-aortique, au niveau de l'artère droite.

A partir de l'observation de BISKIND, parue en 1941, nous entrons dans une nouvelle étape, qui est, cette fois, chirurgicale, thérapeutique : chez un diabétique hypertendu, le phéochromocytome, diagnostiqué intra-vitam- et cela de plus en plus fréquemment, étant donné l'amélioration des techniques d'exploration, est excisé chirurgicalement : ce qui a pour conséquence le rétablissement d'une tension artérielle normale, mais aussi, la disparition du diabète. On peut alors se demander si la rareté de l'association n'est pas plus apparente que réelle, puisque dans la première phase anatomoclinique, seuls les cas autopsiés étaient diagnostiqués, alors que dans la seconde, chirurgicale, la fréquence du phéochromocytome dans la responsabilité du diabète paraît nettement s'accroître ; c'est ainsi qu'entre 1946 et 1955, HUTCHINSON ayant pratiqué un contrôle anatomique dans 13 cas de phéochromocytome, relève 13 fois des manifestations diabétiques associées. FREEDMAN, de son côté, a pu réunir quatre cas de diabète par phéochromocytome : pour cet auteur, il y a lieu de penser à cette coexistence chez tous les sujets jeunes qui présentent à la fois un diabète et une hypertension artérielle.



Donc BISKIND ouvre la voie de la période chirurgicale de l'association morbide qui nous'occupe , avec un cas d'hypertension artérielle paroxystique, coexistant avec une glycosurie intermittente, et une courbe pathologique d'hyperglycémie provoquée. A l'intervention, on excise le phéochromocytome, ce qui entraîne la suppression et du syndrome hypertensif, et des manifestations diabétiques.

1942, c'est le cas de STRICKLER concernant également une hypertension artérielle paroxystique mais dont les manifestations ont été postérieures à un diabète sucré reconnu et traité par l'insulinothérapie. On porte le diagnostic de phéochromocytome, on intervient, mais le malade succombe rapidement.

DUNCAN en 1944 décrit le cas d'un malade de 65 ans atteint d'hypertension artérielle paroxystique, d'une glycosurie à 30 grammes par litre, de glycémie à 3 gr par litre également, le diabète ayant été le premier en date, et ayant nécessité un traitement insulinique, à raison de 35 unités par 24 heures. l'ablation d'un phéochromocytome surrénalien devait entraîner la guérison et du diabète et du syndrome hypertensif.

Deux ans plus tard, GREEN apportait le cas d'une femme de 23 ans, atteinte d'hypertension artérielle permanente, et d'un diabète difficile à équilibrer avec des doses d'IPZ variant entre 20 et 45 unités par jour. L'ablation d'un phéochromocytome devait amener la guérison, la courbe de tolérance au glucose redevenant normale.

La malade de GOLDNER (1947) était une jeune femme de 20 ans atteinte d'hypertension artérielle paroxystique, et d'un diabète difficile à contrôler,



malgré une insulination à 85 Unités par jour. L'ablation d'un phéochromocytome surrénalien devait entraîner une nette amélioration, mais la courbe de tolérance au glucose a gardé son type diabétique.

De 1949 date le cas de DE VRIES : un homme de 42 ans présente une hypertension artérielle paroxystique, un diabète grave avec acidose, nécessitant des doses d'insuline variant entre 40 et 80 unités ; l'ablation du phéochromocytome devait être suivie presque immédiatement de la disparition du diabète. Le cas décrit par ROUX, G. MARCHAL et LOUBATIERES en 1955 est quelque peu différent ; une femme de 36 ans présente une hypertension artérielle permanente mais toujours modérée, avec une Maxima à 17, associée à un syndrome d'hypercorticisme. La glycosurie est à 2,25 g par litre et l'hyperglycémie provoquée donne une courbe de type diabétique. La guérison survient après surrénalectomie droite.

Pourtant, l'intervention n'est pas toujours bénéfique, comme le prouve l'observation de LOUTSCH (1955) : un homme de 52 ans présente une hypertension artérielle paroxystique, un diabète grave, puisque compliqué d'artérite des membres inférieurs, et nécessitant 40 U. d'insuline O par jour. L'ablation du phéochromocytome surrénalien n'a pas modifié la situation.

Par contre, l'année suivante, en 1956, un malade de BLONDET, HERMANN et MALLET-GUY, un homme de 55 ans, devait guérir à la suite de l'ablation d'un phéochromocytome ainsi responsable d'une hypertension paroxystique, d'une glycosurie à 20 gr par litre et d'une glycémie à 2 gr/litre.



La même année, JORDE décrit le cas d'un homme de 43 ans atteint d'hypertension permanente et d'une hyperthyroïdie discrète ; l'hyperglycémie est à 2 ou 3 gr/litre, la glycosurie est positive et l'épreuve de la tolérance au glucose est de type diabétique. L'excision du phéochromocytome est suivie de guérison, avec courbe d'hyperglycémie provoquée normale.

ALBERS en 1957 cite le cas d'un homme de 39 ans atteint d'hypertension artérielle permanente ; le diabète s'est manifesté par une glycosurie à 4 grammes ; avec courbe d'hyperglycémie provoquée de type diabétique . A l'intervention, on devait découvrir trois phéochromocytomes des surrénales. Le malade succomba d'oedème pulmonaire aigu post-opératoire.

HUTCHINSON, entre 1946 et 1955 a observé neuf cas d'hypertension artérielle, paroxystique dans deux cas, permanente dans les sept autres cas, avec chaque fois un diabète sucré net. L'un des neuf malades devait succomber au cours d'une sympathectomie pour artérite oblitérante des membres inférieurs.

FREEDMAN, lui, a publié quatre cas personnels en 1958 :

- 1 - Un homme de 37 ans est atteint d'hypertension paroxystique et de diabète réclamant soixante unités d'insuline par jour. L'excision d'un phéochromocytome n'empêcha pas la courbe d'hyperglycémie provoquée de conserver le type diabétique.
- 2 - Une femme de 65 ans est atteinte d'hypertension permanente et d'un diabète sucré mal équilibré par 40 unités d'insuline par jour. Après



ablation d'un phéochromocytome surrénalien l'hyperglycémie persiste, ainsi qu'une glycosurie discrète.

3 - Une femme de 34 ans est atteinte d'hypertension paroxystique et d'un syndrome hyperthyroïdien ; en outre, il existe une hyperglycémie à 1 g, 75 par litre et une glycosurie. On intervient, et l'on excise un phéochromocytome de la surrénale gauche, mais la malade devait rapidement mourir de métastase surrénalienne droite d'un cancer de l'ovaire;

4 - Une femme de 32 ans est hypertendue permanente, et présente une hyperglycémie avec glycosurie à 5 g/litre. On découvre un phéochromocytome surrénalien, qui est excisé : par la suite la courbe d'hyperglycémie provoquée redevient normale.

Enfin, en 1959 LAFITTE et MIAIARET ont décrit le cas d'un homme de 48 ans présentant simultanément une hypertension artérielle paroxystique, une hyperglycémie à 2 g,50 par litre, une glycosurie à 7 g par 24 heures. Pour équilibrer d'ailleurs de façon insatisfaisante ce malade, des doses de 20 à 25 unités d'insuline protamine-zinc sont nécessaires par 24 heures. On devait procéder à l'ablation d'un phéochromocytome surrénalien, mais la courbe d'hyperglycémie provoquée a conservé le type diabétique.

Il existe donc 33 observations de phéochromocytome des surrénales avec diabète sucré habituellement difficile à équilibrer par l'insuline.



Nous verrons dans l'étude clinique qui suit, quelques détails concernant en particulier l'observation de LAFITTE et collaborateurs, celles aussi de FREEDMAN, et nous tenterons alors d'en faire une synthèse illustrant les particularités de cette association phéochromocytome surrénalien - diabète sucré.



- III -

ETUDE CLINIQUE

Revenons plus en détail sur quelques-unes des observations qui viennent d'être énumérées dans l'historique qui précède :

D'abord, les cas de P. FREEDMAN, R. MOULTON, ML. ROSENHEIM et collaborateurs ;

le premier cas concernait un homme de 37 ans, les autres des femmes de 32 à 65 ans, avec chaque fois présence d'un phéochromocytome provoquant un diabète sucré sévère dans deux cas, une glycosurie persistante dans les deux autres cas. Le diagnostic de diabète sucré a été porté chez trois de ces malades avant que ne soit découverte la tumeur surrénalienne, et de multiples symptômes relevant du phéochromocytome avaient été considérés par d'autres médecins comme des manifestations d'anxiété. L'hypertension grave est rare dans le diabète sucré essentiel, alors qu'elle est fréquente chez les malades porteurs de phéochromocytome. Chez tout diabétique très hypertendu, il faut rechercher en particulier en cas de manifestations rétinienues distinctes de la rétinopathie diabétique, le taux des amines hypertensives dans les urines.



L'hypertension présente chez un diabétique peut, lorsqu'elle est provoquée par un phéochromocytome, aussi bien paroxystique que permanente, de plus la tension artérielle est fréquemment élevée entre les crises, comme ce fut le cas chez deux des quatre malades de FREEDMAN. De même, les troubles du métabolisme glucidique peuvent s'accroître pendant les paroxysmes hypertensifs, mais le plus souvent, si ces troubles sont suffisamment graves pour réaliser un tableau de diabète, la glycosurie et l'hyperglycémie demeurent constamment très augmentées, comme dans deux observations de FREEDMAN. Une hyperglycémie très élevée pendant les poussées hypertensives, souvent suivie de glycosurie, est fréquente chez les porteurs de phéochromocytome, et ces sujets peuvent en outre montrer une diminution de la tolérance au glucose, sans être toutefois considérés comme d'authentiques diabétiques : ce fut le cas dans la quatrième observation de FREEDMAN. Chez les quatre malades, l'ablation chirurgicale du phéochromocytome surrénalien a entraîné une considérable amélioration des manifestations diabétiques, mais le comportement de la courbe d'hyperglycémie provoquée a été moins constant : retour à la normale dans deux cas; persistance du caractère diabétique dans deux cas. Partant de ces données, les auteurs ont pratiqué des recherches systématiques, comportant également une détermination des catécholamines urinaires, chez 1.100 diabètes de la Clinique du Diabète de l'University College Hospital de Londres : ainsi furent découverts deux autres cas de phéochromocytome chez des diabétiques : proportion d'ailleurs faible sur une aussi vaste série.

L'observation de LAFITTE, MIALARET et collaborateurs est parmi les plus complètes qui aient été publiées à ce jour sur l'association phéochromocytome surrénalien - diabète sucré. Aussi nous a-t-il semblé intéressant de



la résumer ici :

il s'agissait d'un homme de 48 ans hospitalisé pour équilibration d'un diabète sucré insulino-résistant, et pour vérification radiologique d'une gastro-entérostomie ancienne faite pour ulcère duodénal.

Ce diabète avait été découvert fortuitement quatre ans plus tôt, à la suite d'un examen systématique des urines au cours d'une grippe banale. Il n'existait alors aucun des signes classiques du diabète, d'ailleurs modéré, sans acidose et avec glycosurie variable. La glycémie était à 2 g. 60 et la glycosurie à 6,80 g. le 1er novembre 1952, cette dernière avait disparu dans les examens des 3 et 4 novembre, pour réapparaître à 3 grammes 43 deux jours plus tard. Le lendemain, la glycémie étant à 2,03 g. la glycosurie est à 13 g,75 sans acétone. Le cycle de la glycémie, déterminé pour la journée, avait été un jour de 1,78 g pour 1.000 à 9 heures, 2 g. 29 à midi, 1 g.78 à 15 heures et 2 g.34 à 19 heures. L'état général était bon et rien n'a été relevé en dehors de ce diabète. En particulier la tension artérielle était à 14-9. Le malade quitte le service avec un régime pour son diabète. Mais pendant les quatre années qui suivent, l'évolution est marquée par : des crises paroxystiques, en réalité présentes dix mois avant la constatation du diabète, et faites de crises abdominales, douloureuses, épigastriques, ou dans l'hypochondre droit, avec vomissements de bile et malaise général intense. Ces poussées persistent 20-25 minutes, on les attribue aux séquelles d'une gastro-entérostomie pour ulcère duodénal, dix ans plus tôt : mais le fonctionnement de la bouche est excellent en scopie. On pense ensuite à une lithiase biliaire, mais ici encore les clichés excluent la présence de calculs vésiculaires. On discute , pour la repousser, l'intervention.



Le malade est alors confié à un diabétologue, alors que sa glycémie est à 3 g., avec amaigrissement important, et il est mis à l'insuline retard, 20 à 25 unités par jour : ce qui n'assure pas la disparition de la glycosurie légère, oscillant entre 3 et 10 g/24 heures.

Les crises paroxystiques, par ailleurs, deviennent plus fréquentes, plus violentes; au rythme de trois ou quatre par semaine, tôt le matin, vers 6 heures, avec un début brusque; palpitations, angoisse, lourdeur dans les membres inférieurs dès le lever, douleurs vives, abdominales, constrictives, avec vomissements aqueux, tremblement généralisé, pâleur, sueurs profuses, anéantissement, enfin, en fin de crise, soulagement profond.

A l'hospitalisation en 1956, le malade est amaigri sans aucune autre anomalie que son diabète : la glycémie oscille entre 2,10 et 2,50 g/litre ; avec des fluctuations, au cours de la journée, entre 2 g,50 puis 3 g,02 après le déjeuner, 2 g,86, 1 g,59, 2 g,86, 1 g,59, 2 g,40 et 1 g, 43 à 24 heures.

La glycosurie fractionnée montre, elle aussi, des fluctuations entre 6 g.90 et 2 g,30/litre au cours du nyctémère. La réserve alcaline est à 52 vol. pour 100. Le fond d'oeil est normal, il n'y a pas de notion de diabète familial.

Au cours d'un interrogatoire minutieux, les auteurs étudient ces curieuses paroxystiques et leur signification. Leur nature hypoglyvémique peut en effet être exclues et l'on soupçonne la possibilité d'une hypertension pa-



roxystique. De fait, au cours des crises, la T.A. s'élève à 23-13 alors qu'entre les crises, elle est basse : 12-7. Cette constatation jette un jour nouveau sur toute l'évolution antérieure et le tableau actuel. L'urographie n'apporte aucun renseignement, mais le rétropneumopéritoine, par contre, donne des tomographies révélant l'existence d'une masse opaque, dense, homogène régulière, circonscrite, du volume d'un poing, évoquant le phéochromocytome. L'épreuve à la régitine est spectaculaire, 5 mg intra-veineux pendant la crise hypertensive font baisser la T.A. de 28-15 à 15-7 en une minute et demie. Pendant la crise, la glycémie est demeurée à 2 g., 10 par litre.

Les examens endocriniens confirment le diagnostic de phéochromocytome, par le dosage des catécholamines urinaires. Les urines de 24 heures, d'un volume de 1500 cc, contenaient 540 microgrammes du mélange adrénaline-noradrénaline, sans qu'il fut possible de préciser laquelle des deux amines hypertensives prédominait. En tous, cas, ce taux était pathologiquement élevé, puisqu'on admet que la normal est de 20 à 60 microgrammes par 24 heures, pour les deux catécholamines adrénaline et noradrénaline.

Le dosage des 17-cétostéroïdes devait donner 16 mg par litre et 24 mg par 24 heures.

Le dosage des 11-oxystéroïdes devait donner 2 mg, 7 par 24 heures.

Aucun signe d'hyperthyroïdie ne fut constaté chez ce malade au métabolisme basal normal.



L'ionogramme était également normal, avec 3,86 g. de chlore, 3 g. de sodium, 210 mg de potassium, l'urée sanguine étant à 0,30 gr. L'électrophorèse était également normale.

Toutes les autres explorations ont été négatives, ainsi qu'un bilan hépatique, normal.

L'ECG, l'EEG, la radiographie de la selle turcique, ont été normaux. On trouve cependant une leucocytose avec polynucléose et une accélération de la sédimentation globulaire, malgré l'absence de toute infection : 16 mm - 40 mm.

On est donc devant un phéochromocytome certain, et la décision chirurgicale est prise en commun avec les endocrinologistes et les diabéto-logues. En particulier on redoutait la nature maligne de la tumeur, et les complications post-opératoires du fait d'un diabète mal équilibré.

Toutes les précautions pré et per-opératoires étant prises, on intervient et l'on excise un phéochromocytome de la surrénale droite, qui pesait 270 grammes.

Les suites opératoires furent dramatiques pendant les trois premiers jours, avec collapsus fréquents malgré une surveillance incessante et des perfusions continues. Pour obtenir une tension Max de 10 ou 11, il fallut des doses énormes de noradrénaline :

488 mg le premier jour,

760 mg le deuxième jour,



480 mg le troisième jour,  
240 mg le quatrième jour,  
128 mg le cinquième jour,  
64 mg le sixième jour, ainsi que le septième,  
37 mg le huitième jour enfin.  
Puis la noradrénaline fut supprimée.

Les doses d'amine avaient entraîné des perfusions extrêmement abondantes de sérum glucosé ; malgré tout, des accidents d'œdème aigu marquèrent le troisième jour, mais furent jugulés.

Le malade était considéré comme sauvé au huitième jour, et après une administration post-opératoire d'insuline et de chlorure de sodium, il quitta le service trois semaines après l'intervention, avec une tension artérielle normale et disparition du diabète.

L'examen histologique de la pièce opératoire avait confirmé le diagnostic de phéochromocytome : la prolifération cellulaire était formée de cellules inégales et polymorphes :

- grandes cellules à cytoplasme clair, à noyau central plutôt petit, avec chondriome très pauvre ; le cytoplasme ne renfermant ni glycogène, ni graisse ;

- cellules plus petites, au chondriome très riche, à noyau central ;



- Cellules en voie de nécrose et de pycnose, au cytoplasme très rétracté, à la chromatine détruite.

Mais toutes ces cellules, présence de granulations chromaffines, de taille variable. Nulle part on ne trouve de dépôt liquide ou glycogénique, ni de phosphatases, acides et alcalines.

En conclusion : cet ensemble histologique confirme le diagnostic de phéochromocytome. Le dosage des amines hypertensives dans le tissu tumoral a montré que par gramme de tissu il y avait 7 mg,25 de catécholamines hypertensives, donc mélange d'adrénaline et de noradrénaline. On put doser séparément ces amines, ce qui montra une légère prédominance d'adrénaline, présente à la quantité de 4 mg par gramme de tissu tumoral. Pourtant il est difficile de calculer les quantités totales d'amines contenues dans la tumeur, du fait que celle-ci comportait deux cavités kystiques contenant un liquide dont la teneur en catécholamines n'a pu être déterminée.

Trois semaines après l'ablation du phéochromocytome, un test à l'ACTH par perfusion a donné des valeurs de base des 17-OH cétostéroïdes et corticoïdes normales. A la suite de l'intervention, le malade a rapidement accusé une nette amélioration subjective ; l'examen somatique est négatif. La tension artérielle est à 13-7 ; la glycémie est normale, à 1,07, les urines ne renferment ni sucre, ni acétone. Le malade en sept mois reprend 20 kg. La seule anomalie demeure l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée ; les catécholamines urinaire sont tombées à un taux normal : 35 microgr pour 24 heures. (on sait que chez les normaux, cette excrétion urinaire pour 24



heures se situe entre 20 et 60 microgrammes).

Les suites éloignées devaient confirmer ces heureux résultats en particulier en ce qui concerne le fonctionnement de la corticosurrénale gauche restant. Au dernier bilan, les catécholamines urinaires étaient à un taux très bas, de l'ordre de 15 microgrammes pour les urines de 24 heures, soit un volume de 1400 cc, mais ce chiffre bas peut s'expliquer par une erreur de technique dans l'acidification des urines.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée est demeurée légèrement perturbée.

On peut donc parler ici de guérison clinique deux ans après l'intervention, avec reprise pondérale de 20 kg, guérison du diabète sucré, guérison aussi de l'hypertension artérielle paroxystique ; enfin, guérison hormonale, avec retour à la normale du taux des catécholamines urinaires.

ooOoo

Les autres observations sont assez superposables à celle de LAFITTE et MIALARET ; en particulier le diabète est habituellement instable, voire insulino-résistant, souvent modéré, parfois de type diabète surrénal (lymphocytopénie). L'ablation du phéochromocytome a entraîné la guérison du diabète tout en laissant persister une certaine anomalie de l'hyperglycémie provoquée. Cette guérison chirurgicale du diabète est fré-



quante dans ces associations, mais elle peut également faire défaut.

Dans la plupart des cas, le diagnostic a connu des difficultés devant ces crises paroxystiques, auxquelles on ne donne pas d'emblée pour explication étiologique un possible phéochromocytome. Aussi voit-on souvent l'évolution se prolonger avant d'en arriver à l'intervention le plus souvent salvatrice. Pourtant, le dosage des catécholamines urinaires, la réponse de l'épreuve à la régitine, la recherche d'une ombre tumorale surrénalienne par la tomographie après rétro-pneumopéritoine, autant de gestes qui devraient mettre fin aux incertitudes diagnostiques et orienter vers le phéochromocytome et la chirurgie.

ooOoo

Essayons enfin de faire une synthèse des cas décrits pour préciser les éléments du syndrome :

tout d'abord, le diabète : il peut être modéré, insulino-sensible, équilibré même par le seul régime. Mais souvent on se trouve, au contraire, devant un diabète grave, instable, insulino-résistant, difficile à équilibrer avec des doses variant entre 40 et 80 unités d'insuline par jour. Enfin, dans quelques rares cas, tels celui de DE VRIES, le diabète était franchement grave, avec acidose, dénutrition, encore que dans aucun des cas que nous avons pu consulter, il n'ait été fait mention de coma.

Ce diabète apparaît comme isolé, sporadique, le malade n'appartenant jamais à une famille de diabétiques.



L'hypertension artérielle : elle peut aussi bien être paroxystique que permanente, la répartition se faisant de façon sensiblement égale. Les malades sont jeunes, et dans les cas diagnostiqués tardivement, on retrouve le début des symptômes assez d'années en arrière pour que là encore on puisse parler de sujets atteints jeunes.

L'ordre d'apparition des deux symptômes, diabète, hypertension artérielle, est variable. Mais on sait combien l'hypertension est rare chez les diabétiques jeunes : aussi son apparition doit-elle faire penser à un phéochromocytome. Le diabète peut précéder de loin la découverte de l'hypertension, et des accidents vasculaires graves ont déjà pu se produire. Dans l'ensemble des cas, la gravité respective de chacun des symptômes paraît indépendante et des paroxysmes hypertensifs extrêmement sévères peuvent laisser la glycémie parfaitement indifférente. L'aspect du syndrome peut parfois en imposer pour une intolérance à l'insuline, hypertension paroxystique, sueurs profuses, douleur abdominale, malaise subjectif général.

Dans près d'un tiers des cas, il existe un tableau associé d'hyperthyroïdie.

Le plus souvent, l'ablation du phéochromocytome s'est faite dans des conditions satisfaisantes, encore que la mortalité opératoire ait représenté 12% des cas opérés. Des conditions graves, malignité de la tumeur, métastases, ont été parfois constatées per-opératoirement, entraînant plus ou moins rapidement la mort du malade.



Reste la majorité des cas à évolution post-opératoire favorable.

La suppression de la tumeur surrénalienne sécrétrice d'amines hypertensives entraîne dans les cas heureux la disparition du diabète et de l'hypertension. On peut dire qu'une fois l'ablation de la tumeur effectuée, trois types évolutifs sont possibles :

1° - Guérison , les quantités d'insuline nécessaires sont rapidement abaissées dès les premières 24 heures post-opératoires et finalement supprimées, tandis que la tolérance aux glucides redevient normale ;

2° - Régression rapide, post-opératoire, du diabète, mais persistance des séquelles, sous forme d'une courbe d'hyperglycémie provoquée de type diabétique persistant. Ou encore l'hyperglycémie et la glycosurie ne disparaissent pas.

3° - Echec, à savoir diabète inchangé par l'intervention...



- IV -

ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE

Nous avons dit au début de cette étude, rien n'est simple lorsqu'il s'agit de rendre compte d'états anatomocliniques concernant un trouble de la fonction surrénalienne, tant les hormones secrétées par ces glandes sont diverses dans leur structure chimique et leurs effets biologiques, à fortiori pathologiques.

DE VRIES, CHATONNET et VIAL, BLONDET et HERMANN, LAFITTE et collaborateurs, FREEDMAN, ont cherché à préciser les conséquences physiopathologiques d'un phéochromocytome surrénalien au niveau du pancréas et du métabolisme glucidique.

Les hormones médullo-surrénales ont sur le métabolisme glucidique un rôle bien établi :

On sait expérimentalement et cliniquement, que l'injection adrénaline provoque l'hyperglycémie et la glucosurie, et diminue la tolérance aux glucides.



On a expliqué cet effet hyperglycémiant de l'adrénaline par la glycogénolyse hépatique, le glycogène du foie se transformant en glucose et passant dans la circulation sanguine. En effet si expérimentalement on injecte l'adrénaline à un animal dont les réserves hépatiques en glycogène sont déjà épuisées, l'hyperglycémie est bien moindre.

Pourtant, il faut aussi tenir compte d'une autre réserve en glycogène sur laquelle l'adrénaline est susceptible d'agir ; le muscle. L'adrénaline stimule également la glycogénolyse musculaire, mais dans des proportions bien moindres que celles qui concernent la glande hépatique. L'adrénaline diminue l'utilisation tissulaire du glucose, et de ce fait se comporte comme un antagoniste de l'insuline. Mais si l'adrénaline est hyperglycémiante, elle n'est pas diabétogène, et n'intervient pas sur la néoglucogénèse, ni sur la dégradation des protides. "Son influence reste limitée aux stocks de glycogène hépatique et musculaire" (LAFITTE).

Mais l'adrénaline n'est pas la seule amine hypertensive secrétée en excès par le phéochromocytome : il existe également la nor-adrénaline, dont les propriétés hyperglycémiantes sont cinq fois plus fortes (certains auteurs disent 10 fois) que celles de l'adrénaline.

On a d'ailleurs distingué, à la suite des travaux de ANDERSON, deux types de phéochromocytomes :

Ceux qui sécrétaient uniquement de l'adrénaline, et donneraient lieu à des poussées hypertensives paroxystiques et à des troubles du métabolisme glucidiques,



Ceux qui secréteraient uniquement de la noradrénaline, et qui donneraient lieu à une hypertension artérielle permanente, sans troubles nets du métabolisme hydrocarboné. Notion confirmée par les travaux français de CACHIN, BOUVET, ceux de HERMANN, de DURLACH.

Les observations qui ont comporté des dosages des catécholamines avec distinction des amines hypertensives, montrent que le plus souvent la sécrétion hormonale de la tumeur est l'adrénaline. JORDE cependant a signalé une sécrétion égale des deux amines. LAFITTE indique dans le tissu tumoral de la pièce opératoire de son observation, 4 mg par gr de tissu d'adrénaline, et 3 mg, 25/gr de noradrénaline. Mais puisque cette dernière est de 5 à 10 fois plus hypertensive que l'adrénaline, cette différence en quantité absolue ne joue pas pour une prédominance fonctionnelle de l'adrénaline, même lorsque celle-ci est plus abondante que la noradrénaline.

Mais comment expliquer cette association contemporaine d'hypertension paroxystique et de troubles permanents du métabolisme glucidique ? Les quantités d'hormones médullo (surrénales qui entraînent des perturbations du métabolisme glucidique ne semblent pas suffisantes pour rendre compte d'une hypertension artérielle permanente. Ainsi peut-on parler de dissociation entre les effets tensionnels et les effets métaboliques. On peut concevoir que l'hypersecrétion hormonale du phéochromocytome puisse être responsable au moins en partie de l'apparition du diabète sucré chez les porteurs de ce type de tumeur hypersecrétante.

Une objection, pourtant, à cette explication physiopathogénique est fournie par la persistance des troubles du métabolisme glucidique après



l'ablation du phéochromocytome. Peut-être alors faut-il faire intervenir d'autres hormones provenant du lobe antérieur de l'hypophyse, du pancréas, de la thyroïde, de la corticosurrénale.

En ce qui concerne l'anté-hypophyse, on a fait intervenir une hyperactivité de la glande sous l'action des hormones médullo-surrénales excrétées en excès, même de façon intermittente. L'hyperfonctionnement anté-hypophysaire provoque une hyperglycémie aussi longtemps que le phéochromocytome sécrète de l'adrénaline en grande quantité (HOUSSAY).

En ce qui concerne le pancréas, on sait que l'hyperglycémie prolongée peut léser les ilots de Langerhans; on comprend alors que la suppression du phéochromocytome, source d'adrénalinémie et donc d'hyperglycémie, puisse entraîner la guérison clinique du diabète, tout en laissant d'ailleurs souvent persister des séquelles métaboliques. Mais s'il y a eu lésion permanente du pancréas sous l'effet de la sécrétion adrénalinique du phéochromocytome, il devient difficile d'expliquer que l'ablation de la tumeur assure dans certains cas non rares la guérison complète du diabète.

C'est pourquoi DE VRIES pense que le diabète susceptible de s'associer au phéochromocytome n'est pas de nature pancréatique, mais surrénale - médullaire et hypophysaire, s'il disparaît complètement après l'ablation chirurgicale de la tumeur sécrétante. Par contre, s'il persiste après elle, c'est que ce diabète est devenu pancréatique, après avoir été primitivement hypophysaire. YOUNG a en effet montré que le passage du diabète hypophysaire au diabète méta-hypophysaire était irréversible.



LAFITTE se demande si l'étude par biopsie, de l'état du pancréas au cours de l'excision chirurgicale du phéochromocytome (lorsque celui-ci s'associe cliniquement à un diabète sucré) ne fournirait pas des éléments positifs susceptibles d'étayer ou de rejeter cette hypothèse.

La thyroïde, nous l'avons vu au cours de l'étude clinique qui précède, est assez fréquemment en hyperactivité chez les malades atteints simultanément de phéochromocytomes hypertensifs et de diabète sucré. Ce qui s'explique assez aisément par l'action directe, ou indirecte, par la voie anté-hypophysaire, de l'adrénaline sur la fonction thyroïdienne. Mais l'hyperfonction thyroïdienne est hyperglycémiant :

- par augmentation de la glycogénolyse hépatique,
- par diminution de la glycogénèse musculaire après effort,
- par accélération de la néoglycogénèse protidique,
- par accélération des phosphorylations indispensables à l'absorption intestinale des glucides.

Par ailleurs, la thyroxine potentialise l'hyperglycémie provoquée par la sécrétion de la médullo-surrénale.

Malheureusement, l'hyperthyroïdie est très inconstante dans l'association diabète-phéochromocytome, dans moins d'un quart des cas ; aussi la sécrétion thyroïdienne accrue ne peut-elle être invoquée avec certitude dans la physiopathogénie du diabète des porteurs de phéochromocytomes.

La corticosurrénale enfin ne saurait être indifférente à un processus qui intéresse aussi profondément la médullo-surrénale : on sait tous les



liens de réciprocité fonctionnelle qui existent entre les deux glandes surrénales, médullo-surrénale et cortico-surrénale. On a décrit chez des porteurs de phéochromocytome, un état d'hypercorticisme (ROUX, MARCHAL et LOUBATIERES). Mais les épreuves à l'ACTH et les dosages des corticoïdes sont habituellement normaux dans l'association qui nous occupe et la cortico-surrénale ne semble intervenir dans l'aggravation des troubles métaboliques glucidiques que dans des cas vraiment exceptionnels.

On peut donc conclure avec FREEDMAN et ses collaborateurs que le mécanisme par lequel le phéochromocytome surrénalien est susceptible de provoquer un diabète sucré - ou simplement s'accompagner de lui - demeure plein d'incertitudes. On peut penser que les quantités élevées d'adrénaline et, dans une moindre proportion, de nor-adrénaline dans le sang circulant accélèrent la glycogénolyse dans la glande hépatique et donc provoquent l'hyperglycémie. Celle-ci peut à son tour augmenter la sécrétion d'insuline par le pancréas et parfois même entraîner un épuisement temporaire ou permanent des îlots de Langerhans. Mais il est également possible que l'adrénaline agisse en antagoniste de l'insuline par son action sur le lobe anté-hypophysaire, d'où hypersecrétion d'ACTH, et stimulation indirecte de la sécrétion d'hydrocortisone. FREEDMAN a pratiqué chez un de ses malades une épreuve de sensibilité à l'insuline, et a constaté une insulino-résistance, apportant ainsi la preuve indirecte d'une augmentation des antagonistes de l'insuline. Les besoins en insuline sont généralement grandement abaissés dans les 24 heures qui suivent l'ablation chirurgicale du phéochromocytome, et le malade peut par la suite guérir complètement de son diabète.



Sur le plan pratique, il reste donc qu'un phéochromocytome doit être suspecté chez tout malade diabétique présentant une hypertension artérielle sévère, paroxystique ou permanente et aussi chez tout diabétique (surtout jeune) hypertendu et présentant des symptômes inhabituels, en particulier ces crises paroxystiques dont la cause est parfois si difficile à préciser, faute d'avoir mis en oeuvre les moyens pharmacologiques et biochimiques de détection du phéochromocytome.



- V -

C O N C L U S I O N S

- I - La coexistence d'un diabète sucré souvent insulino-résistant et d'un phéochromocytome surrénalien générateur d'hypertension artérielle paroxystique ou permanente, bien que rarement observée, pose une série de problèmes tant pratiques que dogmatiques qu'il nous a paru intéressant d'étudier.
- II- Il existe actuellement une trentaine de cas de cette association anatomo-clinique, les premiers en date ayant été des découvertes nécroscopiques de phéochromocytomes chez des diabétiques hypertendus, les plus récents ayant comporté un diagnostic biologique et radiologique intra vitam, commandant l'ablation chirurgicale de la tumeur surrénalienne sécrétant des catécholamines en abondance : adrénaline et nor-adrénaline. La moitié environ de l'ensemble de ces observations avec intervention donne une guérison totale et des crises hypertensives et du diabète. Dans quelques rares cas, aucun résultat n'a été obtenu. Enfin, dans les derniers cas, les paroxysmes hypertensifs ont disparu, mais les troubles



du métabolisme glucidique ont persisté, soit sous forme d'hyperglycémie ou de glycosurie discrètes, soit encore sous forme d'une anomalie de la courbe d'hyperglycémie provoquée.

III - Le mécanisme physiopathologique de cette association soulève des hypothèses mais comporte également des constatations positives. L'adrénaline et la noradrénaline sécrétées en excès par le phéochromocytome sont des hormones hyper-glycémiantes, susceptibles à la longue d'entraîner une atrophie des ilots de Langerhans. Par ailleurs, ces hormones sont des antagonistes de l'insuline. Enfin, outre le facteur médullo-surrénal et le facteur pancréatique, on a discuté de l'intervention de l'anté-hypophyse, de la thyroïde, de la cortico-surrénale, soit directement, soit indirectement.

IV - Sur le plan pratique, il ne faut pas négliger les précieux moyens d'investigation et de dosages dont nous disposons actuellement pour porter le diagnostic de phéochromocytome, sans parler de la tomographie après rétro-pneumopéritoine. Ces moyens doivent être mis en oeuvre chez tout diabétique hypertendu jeune, présentant une symptomatologie anormale, la recherche systématique du phéochromocytome dans de tels cas le ferait sans doute constater plus souvent et plus précocément.



Vu , le Président de Thèse :

Pr. DE GENNES

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH



B I B L I O G R A P H I E

- P. BLONDET  
H. HERMANN  
P. MALLET-GUY  
Etude clinique, radiologique et physiologique d'un  
Phéochromocytome  
Lyon Chir. LI pages 279-294 1956
- L.E. DUCAN Jr  
J.H. SEMANS  
J.E. HOOWARD  
Adrénal medullary tumor (pheochromocytoma)  
and diabetes mellitus. Disappearance of diabetes after  
removal of tumor  
Ann. Int. Med. XX pages 815-821 1944
- P. FREEDMAN  
R. MOULTON  
M.L. ROSENHEIM  
A.G. SPENCER  
D.A. WILLOUGHBY  
Pheochromocytoma, diabetes and glycosuria  
Quart. Journ. Of Med. XXVII page 307-321  
Juillet 1958
- L. DE GENNES  
P. MILLIEZ  
H. BRICAIRE  
J. QUICHAUD  
PH. LAUDAT &  
collab.  
Les "catécholamines urinaires". Application du dosage  
des catéchols urinaires libres au dépistage du médullo-  
surrénalome.  
Presse Med. LXVI pages 805-808 7 mai 1958
- L. DE GENNES  
H. BRICAIRE  
J. HAZARD  
S. LARONO  
Le dosage biologique des catécholamines urinaires dans  
les phéochromocytomes. Valeur de ce dosage, confrontations  
des résultats avec les signes cliniques, radiologiques et  
les épreuves pharmacologiques  
Presse Méd. LXVII pages 83-87 17 janv. 1959



- GILBERT-DREYFUS      Diabète sucré et maladie d'Addison  
F. SIGUIER            Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 4 février 1955  
M. ZARA  
PH. PRUNIER
- M.G. GOLDNER          Phaeochromocytoma with diabetes  
Journ. Clin. Endocrinol. VII pages 716-723 1947
- D.M..GREEN            Phaeochromocytoma and chronic hypertension  
Journ. Am. Med. Assoc. WXXXI pages 1260-1265 - 1946.
- J. HAZARD              Les phéochromocytomes avec diabète sucré  
A. LAFITTE            Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris LXXV pages 408-416  
10 avril 1959
- G.B. HUTCHINSON      Pitfalls in the diagnosis of phaeochromocytoma  
J.A. EVANS            Ann. Int. Med. XLVIII pages 300-309 1958  
D.C. DAVIDSON
- R. JORDE                An operated case of phaeochromocytoma with diabetic  
                          sympptoms  
Acta. Med. Scand. CLIV pages 391-397 1956
- A. LAFITTE              Phéochromocytome avec diabète insulino-résistant et  
J. MIALARET            hypertension paroxystique.  
R. PERIER              Guérison chirurgicale  
J. DEMAS                Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris LXXV pages 398-408  
CHR. NEZELOF          408 10 avril 1959
- L. LANGERON            Surrénalectomie et diabète sucré  
L. CROCCEL            Soc. Méd. Lille 16 fév. 1959  
J. LEPOUTRE
- H. LOUTSCH            A propos d'un cas de phéochromocytome surrénalien  
Mém. Acad. Chir. LXXXI pages 368-374 1955
- G. ROUX                Phéochromocytome surrénalien latent révélé par un syndrome  
G. MARCHAL            d'hypercorticisme  
R. LOUBATIERES        Mém. Acad. Chir. LXXXI pages 847-852 1955
- A. DE VRIES            Phaeochromocytoma with diabete and hypertension . Report  
M. RACHMILEVITZ      of two cases cured by operation  
Am. Journ. Med. VI pages 51-59 1949



## TABLE DES MATIERES

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| I. INTRODUCTION .....               | 1  |
| II . HISTORIQUE .....               | 5  |
| III. ETUDE CLINIQUE .....           | 13 |
| IV . ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE ..... | 25 |
| V. CONCLUSIONS .....                | 32 |
| VI. BIBLIOGRAPHIE .....             | 34 |

